

Вх. № 82
Дата 14.03.2025г.

ДО

Председателя на научното жури,

назначено със Заповед № НО-05-05-02 /21-01-2025 г
на Директора на Институт по експериментална
морфология, патология и антропология с музей
(ИЕМПАМ) при БАН

На Ваша Заповед № НО-05-05-02 /21-01-2025 г

Приложено представям **СТАНОВИЩЕ**

по процедура за защита на дисертационен труд от д-р Росен Александров Спасов за
присъждане на ОНС „Доктор“

Член на научното жури :

проф. д-р Димитър Стефанов Кадийски, доктор на медицинските науки,

Институция: Институт по експериментална морфология, патология и антропология с
музей (ИЕМПАМ) при БАН

Адрес и контакти:

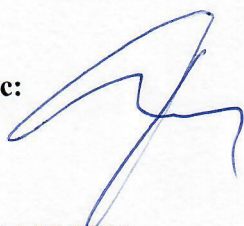
Пощенски адрес: 1113 София, ул. „Акад. Георги Бончев“ бл. 25,

ИЕМПАМ , БАН

Електронен адрес: dkadiysky@yahoo.com

Телефони: 02/979 2340; GSM 0887-68-65-16

Подпис:



София, 14.03.2025 г.

*Рецензията е съставена в съответствие с
изискванията на ЗРАСРБ и неговия Правилник и
според Правилника за реда за придобиване на
научни степени и заемане на академични
длъжности в ИЕМПАМ – БАН.*

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Димитър Кадийски, доктор на медицинските науки,
Институт по експериментална морфология, патология и антропология с
музей (ИЕМПАМ) при БАН, София

Относно: дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор” в

Област на висше образование:

4. Природни науки, математика и информатика

Професионално направление:

4.3. Биологически науки

Научна специалност:

Морфология (шифър: 01.06.26)

Автор: д-р РОСЕН АЛЕКСАНДРОВ СПАСОВ

Тема: *ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ЕКСПРЕСИЯТА НА PD-L1 ПРИ УРОТЕЛЕН
КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР КАТО ОСНОВА ЗА ТЕРАПЕВТИЧНА
СТРАТЕГИЯ*

Научен ръководител: проф. Радостина Ивайлова Александрова, доктор

Форма на докторантурата: докторант на самостоятелна подготовка към ИЕМПАМ - БАН

Със заповед НО-05-05-02 /21-01-2025 г съм определен за член на Научно жури за провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на д-р Росен Александров Спасов. Представеният ми комплект материали на електронен носител от автора е в съответствие с членовете на ЗРАСРБ, касаещи защита на дисертация за получаване на образователната и научна степен „доктор“ и специфичните изисквания в това отношение на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) при БАН. Комплектът включва: дисертационен труд, автореферат и файлове с изискуеми според нормативите документи за провеждане на защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор”.

Д-р Росен Александров Спасов завършва Медицинския Университет - София през 1996 г. със степен „магистър-лекар“. В момента е лекар в състава на Отделение по клинична патология УМБАЛ „Лозенец“. От 2012-2019 г. същият е ординатор в Отделение „Клинична патология“ УСБАЛ по онкология гр.София. Паралелно с това от 2019 г. досега, изпълнява задълженията на началник отделение по Клинична патология на СБАЛ по онкология „Св.Мина“ гр.Благоевград. В периода 1997 – 2008 г. е лекар-ординатор и Началник на Отделение по клинична патология в МБАЛ „Д-р Н.Василиев“ гр.Кюстендил.

Научноизследователският му интерес и кариера са пряко свързани с хистоморфологията и хистопатологията на онкологичните заболявания, включително и заради непрекъснатата му биопсична, цитологична и експресна интраоперативна диагностична дейност, реализирана през годините на професионалното му израстване. През периода 2016 – 2019 г. д-р Спасов е редовен асистент в УМБАЛ „Лозенец“, където успешно се включва в академичната преподавателска дейност на студенти по медицина.

Темата на дисертационния му труд: “*ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ЕКСПРЕСИЯТА НА PD-L1 ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР КАТО ОСНОВА ЗА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГИЯ*“ е с подчертана актуалност и научна значимост заради факта, че карциномът на пикочния мехур (КПМ) е сред водещите причини за глобална смъртност, причинена от онкологични заболявания и представлява сериозен проблем със значителна медико-социална тежест. Намирането на сигурни и специфични диагностични стратегии и изработването на терапевтични подходи при тази патология изисква *a priori* валидиране на биомаркери, които да са основа за прецизиране на клиничното поведение при пациенти с КПМ. Работата по дисертационния труд на докторанта е ръководена и консултирана от проф. Радостина Александрова, доктор, която е дала насоките и осигурила лабораторните условия за експериментите.

Представеният дисертационен труд е написан на 136 страници, съдържа 49 фигури и 8 таблици. Списъкът на цитираната литература включва 224 заглавия, от които 1 на кирилица и 223 на латиница.

Експериментите са извършени в лабораториите на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей – БАН и в Лабораторията по обща и клинична патология и съдебна медицина на УМБАЛ ”Лозенец”. Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на разширено заседание на секция “Патология”, ИЕМПАМ-БАН, проведено със заповед на Директора на ИЕМПАМ-БАН №РД-09-70 от 17.12.2024 г.

Реализирането на поставената **цел** – *проучване на морфологичните и имунохистохимичните характеристики на експресията на PD-L1 при уротелни карциноми на пикочен мехур и установяване на тяхната зависимост от степента на диференциране* е свързано с изпълнението на седем конкретни изследователски задачи.

Материалът за изследване - тъканни проби (туморни тъкани от 110 диагностицирани уротелни карцинома на пикочния мехур, 1 саркоматоиден вариант на карцином на пикочния мехур, 5 метастатични лимфни възела и 9 костни и мекотъканни метастази), както и туморни клетъчни линии HT29, HeLa, LSR,-SF,-SR отговаря на поставените задачи, кореспондиращи с целта на разработката.

За експерименталното проучване са подбрани класически и съвременни **методи на изследване** - рутинна хистология, имунохистохимия, индиректна имунофлуоресценция, морфометрия и статистически анализ. Тези изследователски подходи са позволили на автора чрез извършване на тъканна хистологична обработка и туморна класификация да определи стадия на заболяването, степента на диференциация и състоянието на регионалните лимфни възли, както и да проведе имунохистохимично изследване на експресията на PD-L1, CD8, CD68, Ki67. Получените резултати са достатъчен брой и качество за статистическата оценка и за формулиране на изводи. Те свързват морфологичната характеристика на изследваната патология с експресията на PD-L1 - включително проекцията на този маркер върху терапевтичното поведение.

Друга група експерименти реализирани чрез култивиране и съхранение на постоянни клетъчни линии, оценка на клетъчна смърт – апоптоза/некроза и изолиране на ДНК от туморни тъкани от уротелни карциноми на пикочния мехур, създават база за понататъшно екзомно и геномно секвениране на ДНК при бъдещи проучвания в тази област.

Изводите в дисертацията и сравнителният анализ със съществуващи налични данни в съвременната патоморфология са основата за интерпретиране на експерименталните резултати на д-р Спасов. Авторът регистрира високи нива на експресия на PD-L1 при

нискодиференцираните уротелни карциноми, при метастатични лимфни възли и най-отчетливо при остеолитични костни метастази. За важноста на тези резултати говори фактът, че определянето на статуса на PD-L1 е от съществено значение преди да се пристъпи към имунотерапия. Независимо от това в дисертационния труд се обсъжда, че селекцията на пациенти, които биха имали полза от използването на статуса на PD-L1 за имунотерапия е възможна при вземане под внимание и на други хистоморфологични характеристики – наличие на тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), CD8+ Т-лимфоцити, тумор-асоциирани макрофаги (TAMs) и др., както и при наличие на метастатични огнища. Посочени от автора литературни данни по проблема, нито потвърждават, нито отричат ролята на стойностите на PD-L1 в прогнозата или терапията на определени видове рак. Следователно експерименталните резултати на автора са в съгласие със схващането, че остава спорно дали PD-L1 може да служи като точен или е само допълнителен биомаркер при пациенти с уротелен карцином за прилагане на адювантна химиотерапия. Независимо от противоречивите литературни данни анатомичният, патофизиологичен и имунохимичен скрининг на изследваните онкопатологични обекти, извършен от докторанта при разработката на дисертацията, демонстрира значението на PD-L1 по отношение на определяне на диагностичните подходи.

Изводите направени от дисертанта (7 на брой) утвърждават клинично-морфологичните резултати и съпоставката им със статуса на PD-L1 при изследваните уротелни карциноми на пикочния мехур. Регистрираното преобладаване на пациенти по пол (мъжки - 70,23%) и възраст - (7-ма декада) също има своето медикобиологично значение. По принцип установяването на динамиките в експресията на ключови маркери в различните възрастови групи винаги спомага за по-прецизно определяне на индивидуалната полза за всеки конкретен пациент от въвеждащите се нови имунотерапевтични и таргетни стратегии.

Представянето на резултатите е направено чрез цветно илюстриран имунохистохимичен анализ, графики и статистически обработки. Обсъждането в отделна глава (V. **Обобщение**) на по-важните резултати допринася за яснотата на изводите на дисертационния труд. Отбелязвам доброто качество на илюстративния материал включен в дисертацията, както и яснотата на формулираните изводи, подчертаващи и конкретизиращи приносите на разработката.

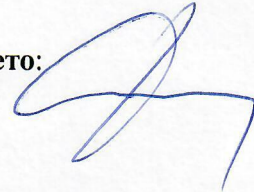
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният ми за становище материал, обобщение на досегашната изследователската дейност на д-р Росен Александров Спасов, съдържа медикобиологични научно-приложни резултати и конкретни патоморфологични изводи представляващи принос в науката. Структурата на труда е съобразена с класическия изглед на дисертация за получаване на образователната и научна степен „доктор“, а обемът ѝ и илюстративният материал, покриват стандартните изисквания. Качествата на дисертационния труд показват, че докторантът д-р Росен Александров Спасов притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения в областта на нормалната и патологична анатомия, хистологията, имуноморфологията и експерименталната биомедицина. От документацията е видно, че той покрива минимума точки за защита на дисертационен труд според ЗРАСРБ и специфичните нормативи на ИЕМПАМ - БАН. Оставам напълно убеден във възможностите му за самостоятелно провеждане на научни разработки в паралел с широката му диагностична дейност, извършвана от него в няколко медицински звена.

Във връзка с изложеното по-горе, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено в дисертационния труд, автореферата и другите материали. **Предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Росен Александров Спасов, докторант на самостоятелна подготовка в Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей при БАН.

14.03.2025. г.

Изготвил становището:



София

Проф.д-р Димитър Кадийски, дмн: